

Red Defendamos la Epidemiología Nacional (RDEN)

Sociedad Venezolana de Salud Pública (SVSP)



Primera alerta sobre el nuevo coronavirus

23 de enero de 2020

Nuevo coronavirus (2019-nCoV): una amenaza potencial

Autores: Ana C Carvajal, Saúl O peña, Alejandro Rísquez , Carlos Walter y José Félix Oletta L.

Introducción

Nuevamente el mundo ha sido sorprendido por una enfermedad emergente, causada esta vez por un nuevo coronavirus (CoV), los primeros casos se presentaron en ciudadanos de la Ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, con antecedentes de tener contacto con diferentes tipos de animales en un mercado de la ciudad, donde se expendían animales vivos (pollos, mariscos, serpientes, y otros

animales), los pacientes comenzaron a presentar infección respiratoria (neumonía) y otras complicaciones, por lo cual fue bautizada como una "neumonía por un misterioso virus", debido a las características clínicas y radiológicas, las cuales apuntaban a un origen viral, transmitido probablemente por el contacto con animales o sus productos en dicho mercado^(1,2). El virus fue identificado el 7 de enero y ha sido denominado por la Organización Mundial de la Salud (OMS): 2019-nCoV (nuevo coronavirus 2019), su secuencia genética ha sido compartida por las autoridades Chinas con los países para que puedan identificar el virus mediante la prueba de la Reacción de Cadena Polimerasa en tiempo real (PCR-TR) específica para el virus^(2,3). Los organismos internacionales como la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y otros organismos han publicado guías interinas al respecto^(4,5,6), varios países han enviado comunicados especiales a los profesionales de la salud y a la población sobre este nuevo virus. Adicionalmente, hacen un llamado a los países a estar vigilantes sobre la evolución de esta nueva enfermedad e identificar tempranamente los casos sospechosos, especialmente en personas con antecedentes de viaje a Wuhan y otras ciudades de China. Se han notificado casos importados en varios países, incluyendo Japón, Corea del Norte, Tailandia y Estados Unidos ^(7,8,9,10,11). La OMS está ejerciendo vigilancia sobre la evolución del número de casos, dependiendo de cómo progresen en el tiempo y su propagación a otros países, realizará recomendaciones al respecto. Los países y sus autoridades sanitarias deben seguir las recomendaciones de los organismos internacionales y sensibilizar a los profesionales de la salud sobre esta nueva enfermedad. Así mismo, deben informar a la población para evitar angustia y temores, los cuales surgen inevitablemente ante la presencia de un nuevo agente infeccioso. Esperamos que la enfermedad pueda ser controlada, no obstante, instamos a las instituciones sanitarias y a los profesionales de salud a estar preparados.

Epidemiología

Un conglomerado de pacientes con infección respiratoria fue reportado por las autoridades sanitarias chinas a la OMS a finales de diciembre de 2019, los primeros casos se presentaron en personas que habían visitado un mercado de animales vivos y otros animales en la ciudad de Wuhan, ubicada en el centro del país, con una población estimada de 11 millones de habitantes y conexión aérea con diferentes partes del mundo. La fuente primaria apuntaba a la venta de animales vivos en un mercado específico de Wuhan. Algunos pacientes informaron haber visitado un mercado de alimentos diferente, mientras que otros no informaron ningún

vínculo con tales ambientes, pero habían estado en contacto con personas que presentaban síntomas respiratorios. Ninguno de los casos reportados tuvo inicio de la enfermedad más de 14 días después del cierre del mercado implicado. Entre los casos reportados, dos se identificaron en pequeños grupos familiares. En un grupo, los tres miembros de la familia habían asistido al Mercado de Wuhan antes del inicio de la enfermedad. En el otro grupo, un miembro era el cónyuge de un vendedor en el mercado, quien desarrolló síntomas después del esposo y no informó haber visitado el entorno del mercado antes del inicio de los síntomas ⁽²⁾

Fuente de infección y reservorios

Los murciélagos se reconocen como importantes huéspedes reservorios de CoV, aunque los gatos de civeta se identificaron inicialmente como el origen animal del SARS-CoV, pronto se descubrió que los murciélagos son los huéspedes reservorios naturales más probables de este virus. La vigilancia a largo plazo reveló un promedio de 10% de positividad de nucleótidos CoV relacionada con el SARS en los murciélagos, incluidos algunos virus que pueden usar el mismo receptor de entrada humano ACE2 que el SARS-CoV. Del mismo modo, se ha propuesto que los murciélagos albergan los virus progenitores de MERS-CoV, aunque los camellos dromedarios pueden transmitir este virus a los humanos directamente ^(12,13). Los murciélagos están ampliamente diseminados en todo el mundo y especialmente en China, es por ello que los científicos han estimado que las nuevas infecciones por coronavirus tendrán su origen en ese país, tal como ha ocurrido con el 2019-nCoV ^(12,13).

Una investigación publicada el 22 de enero en el Journal of Medical Virology, llevada a cabo por Wei Ji y col, determinaron el posible reservorio del nuevo 2019-nCoV, para ello, se realizó un análisis exhaustivo de secuencias genéticas y compararon el sesgo relativo de uso de codones sinónimos (RSCS) de CoV entre diferentes especies animales en base a las secuencias existentes del coronavirus recién identificado 2019-nCoV. Los resultados obtenidos por los investigadores sugieren que el 2019-nCoV parece ser un virus recombinante entre el coronavirus de murciélago y un coronavirus de origen desconocido. Los hallazgos sugieren que la serpiente es el reservorio de animales de vida silvestre más probable para el 2019-nCoV debido a que el RSCU se asemeja a más al coronavirus de la serpiente en comparación con otros animales. Los resultados sugieren que la recombinación homóloga dentro

de la espiga de la glucoproteína puede contribuir a la transmisión cruzada del virus de serpiente a humanos (14).

Propagación del 2019-nCoV dentro de China y más allá de sus fronteras

La mayoría de los casos del nuevo coronavirus se han presentado en China, en la Cd de Wuhan, donde se informaron los primeros pacientes con neumonía causada por un "misterioso virus", que posteriormente fue identificado por las autoridades sanitarias chinas como 2019-nCoV. Después de Wuhan las ciudades en China con mayor número de casos, incluyen: Guangdong y Pekin . La Comisión nacional de Sanidad de China, el 22 de enero informó que los casos habían ascendido a 444 ⁽¹⁵⁾. Las cifras cambian cada día al ascenso, para el 23 de enero las autoridades sanitarias chinas informaron que el número de casos del 2019-nCoV se habían incrementado a 571, incluyendo 95 en condición crítica, el número de fallecidos ascendió a 17. Además 393 casos sospechosos fueron reportados en la medianoche del miércoles 22 de enero ⁽¹⁶⁾.

Gabriel Leung, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Hong Kong, en una rueda de prensa señaló el 21 de enero que la enfermedad ya se ha propagado a 20 ciudades de China y ha causado aproximadamente 1.700 casos, según reportó el diario El mundo en un reporte especial sobre la enfermedad ⁽¹⁷⁾. Se espera que el número de casos se incremente en los próximos días, debido a la alta movilidad de los ciudadanos chinos quienes viajan de diferentes partes del mundo a China para la celebración del Nuevo año Lunar.

Para el 21 de enero de 2020, la enfermedad ha sido identificada más allá de las fronteras del gigante asiático, varios países han presentado casos incluyendo :Thailandia (dos casos), Japón (un caso) , Corea del Norte (un caso), y más recientemente Estados Unidos (un caso) en el estado de Washington, confirmado el 21 de enero de 2020; todos los casos fuera de China han tenido antecedentes de viaje a Wuhan, China.⁽⁷⁻¹¹⁾. Se han presentado casos sospechosos en México, Brasil y Bogotá, algunos están en investigación. Hasta la fecha, no se ha confirmado ningún caso en América latina.

Transmisión de humano a humano

Zhong Nanshan, jefe del equipo de la comisión que investiga el brote, explicó que dos casos de infección en la provincia de Guangdong en China, ocurrieron por transmisión de persona a persona y en Wuhan 14 trabajadores de la salud , habían sido infectados por el contacto con

pacientes ⁽¹⁷⁾. Con estas nuevas evidencias, se espera que la enfermedad continúe propagándose a otros países, aunque se desconoce la velocidad de la propagación y el número reproductivo de la enfermedad.

Definiciones de caso de la OPS/OMS ⁽⁶⁾

Se incluyen tres grupos de personas para la vigilancia

1) Pacientes con infección respiratoria aguda grave (IRAG) sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica y

a. Que tenga un historial de viaje o que haya vivido en Wuhan, provincia de Hubei, China, en los 14 días anteriores al inicio de los síntomas o,

b. Que tenga una ocupación como trabajador de la salud en un entorno que atiende a pacientes con IRAG con etiología desconocida.

2) Un paciente con IRAG que desarrolla un curso clínico inusual o inesperado, especialmente un deterioro repentino a pesar del tratamiento adecuado, incluso si se ha identificado otra etiología que explique completamente la presentación clínica.

3) Un paciente con enfermedad respiratoria aguda de cualquier grado de gravedad que, dentro de los 14 días previos al inicio de la enfermedad, tuvo contacto físico cercano con un caso confirmado de infección por 2019-nCoV, o exposición en un centro de salud de un país donde las infecciones por 2019-nCoV asociadas al hospital han sido reportada.

Dependiendo de la evolución cronológica y clínica de la enfermedad, esta definición pudiera sufrir cambios más adelante.

Manifestaciones clínicas

Los CoV causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas en los seres humanos y en una amplia gama de especies de vertebrados. La mayoría de los CoV suelen causar una enfermedad respiratoria relativamente leve en los humanos, sin embargo, el SARS-CoV y el MERS-CoV pueden causar enfermedades graves y muertes. Se han aislado CoV o partículas parecidas a estos virus en niños con diarrea y con enterocolitis necrotizante ^(18,19). El SARS-CoV originado en China en noviembre de 2002, afectó a más de 8.000 personas en varios países incluyendo 774 muertes de 2002–2003. El MERS-CoV reportado en Arabia Saudita en 2012 , desde esa fecha hasta diciembre de 2018, se han notificado a la OMS 2266 casos de MERS-CoV confirmados por laboratorio y 804 muertes en 27 países , con una (tasa de mortalidad de casos crudos

de 35,5%), la mayoría de los casos (1888) y muertes (730) se han reportado en Arabia Saudita ⁽²⁰⁾

En relación al 2019-nCoV la información clínica es limitada, hasta el 17 de enero de 2020, de un total de 44 casos, confirmados por laboratorio infectados con 2019-nCoV, 41 de Wuhan, China y tres asociados a Tailandia (2) y Japón (1): la radiología de tórax mostró características típicas de una neumonía viral con infiltrados bilaterales difusos. La mayoría de los pacientes eran hombres de 40 a 69 años. Siete casos desarrollaron una enfermedad grave y dos con enfermedades subyacentes crónicas y graves murieron. La mayoría de los casos estaban epidemiológicamente vinculado a un mercado específico de alimentos en Wuhan, que fue limpiado y cerrado al público el 1 enero de 2020 ⁽²⁾

Los signos comunes de infección incluyen síntomas respiratorios, fiebre, tos, dificultad para respirar y dificultades para respirar. En casos más graves, la infección puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo e insuficiencia renal. Algunos pacientes han presentado casos severos evolucionando a la muerte, mientras otros han presentado enfermedad moderada; todavía se desconoce el espectro clínico de la enfermedad, así como la letalidad. Presentamos la evolución de los dos primeros fallecidos: el 11 de enero de 2020, se informó la primera muerte de un caso con infección por 2019-nCoV. El paciente era un hombre de 61 años ingresó en el hospital con insuficiencia respiratoria y neumonía grave que falleció el 9 de enero de 2020, sufría de condiciones subyacentes graves (cáncer y enfermedad hepática crónica). El paciente informó haber visitado el mercado mayorista de mariscos Huanan de Wuhan durante todo el año. El 16 de enero de 2020, se informó una segunda muerte, el paciente era un hombre de 69 años, quién fue ingresado con miocarditis grave, función renal anormal, insuficiencia funcional de múltiples órganos y lesiones pulmonares y pleurales compatibles con tuberculosis pulmonar, falleció el 15 de enero de 2020 ^(2,21).

Consideraciones especiales en embarazadas.

Desconocemos si se han presentado casos de infección por el 2019- nCoV en embarazadas , infecciones como el SARS -CoV y el MERS- CoV son usualmente severas en las gestantes. La OMS recomienda que las mujeres embarazadas con sospecha o confirmación del 2019-nCoV deben ser tratadas con terapias de apoyo de acuerdo a la severidad del caso, tomando en cuenta las adaptaciones fisiológicas del embarazo. El uso de agentes terapéuticos fuera de un estudio de investigación debe guiarse

por el análisis individual de riesgo-beneficio, basado en el beneficio potencial para la madre y la seguridad del feto, con la consulta de un especialista obstétrico y un comité de ética. Las decisiones sobre el parto de emergencia y la interrupción del embarazo es un desafío y se basan en muchos factores: edad gestacional, materna condición y estabilidad fetal. Consultas con especialistas en obstetricia, en enfermedades infecciosas, perinatólogos, e intensivistas y otros especialistas (dependiendo de la condición de la madre) son esenciales ⁽⁴⁾

Etiología

Los CoV pertenecen a la familia Coronaviridae, subfamilia Coronavirinae) orden Nidovirales , se han descrito cuatro géneros : Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus y Delta coronavirus. Los alfa coronavirus y los beta coronavirus pueden infectar a los mamíferos, los gamma coronavirus y los deltacoronavirus pueden infectar a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos⁽¹⁸⁾. Son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, el tamaño del genoma varía de 26 a 32 kilobases (kb) de longitud ⁽¹⁸⁾. Cuatro proteínas estructurales son esenciales para el ensamblaje de viriones y la infección por CoV. Los homotrímeros de la proteína S constituyen la espiga en la superficie de las partículas virales y es la clave para la unión viral al receptor del huésped. La proteína M tiene tres dominios transmembrana y da forma a los viriones, promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside . La proteína E juega un papel en el ensamblaje y liberación del virus y es y es necesaria para la patogénesis. La proteína N contiene dos dominios, ambos pueden unirse al genoma de ARN del virus a través de diferentes mecanismos ⁽²²⁾.

Yu Chen y col, demostraron que el análisis de la secuencia genética del 2019-nCoV posee una estructura genómica típica de CoV y pertenece al grupo de Beta coronavirus que incluye Bat-SARS-like (SL) -ZC45, Bat-SL ZXC21, SARS-CoV y MERS-CoV ⁽²²⁾

Algunos CoV se encontraron originalmente como infecciones enzoóticas, limitadas solo a sus huéspedes animales naturales, pero han cruzado la barrera de las especies animal-humano y progresado para causar enfermedades zoonóticas en humanos ⁽²³⁾. Estos saltos de barrera entre especies permitieron que los coronavirus como el SARS-CoV y el Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) -CoV se manifestaran

como virus virulentos en humanos ⁽²²⁾. El 2019-nCoV identificado en Wunan, China, es el tercero de importancia como causante de enfermedad severa en los humanos y también ha saltado la barrera interespecie ⁽²²⁾.

Diagnóstico

Las autoridades chinas identificaron el nuevo CoV el 7 de enero de 2020, la secuencia genética fue compartida el 12 de enero del presente año para que los países la utilicen en el desarrollo de kits de diagnóstico específico. La prueba recomendada por la OMS en pacientes sospechosos de la enfermedad es el PCR-TR específico para el 2019-nCoV, la serología solo se recomienda sino está disponible el PCR-TR. La OMS recomienda tomar muestra del tracto respiratorio superior (nasofaríngeas y orofaríngeas) y vías respiratorias inferiores (esputo expectorado, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar) para pruebas por RT-PCR. Señalando además que las muestras del tracto respiratorio inferior solo deben tomarse cuando estén fácilmente disponibles (ejemplo en pacientes intubados)⁽⁴⁾.

Se han utilizado diferentes métodos diagnósticos para identificar los coronavirus: cultivo, otros tipos de PCR, neutralización en placa, etc. El método recomendado por la OMS en este momento para identificar el nuevo CoV es el PCR-TR específico, es decir utilizando la secuencia genética del 2019-nCoV

En Venezuela las muestras deben ser enviadas al Instituto Nacional de Higiene, laboratorio de referencia nacional para la investigación de nuevos virus, las recomendaciones para su transporte son las recomendadas por la OMS para el transporte de líquidos biológicos riesgosos en el cual se deben tomar todas las medidas de prevención en cuanto a bioseguridad ⁽⁵⁾. En pacientes con sospecha de infección bacteriana neumonía o sepsis, se recomienda tomar las respectivas muestras para su investigación hemocultivo, esputo, entre otras.

Tratamiento

No hay tratamiento específico para tratar el 2019nCoV. La OMS recomienda tratar a los pacientes infectados de acuerdo a la severidad y tipo de complicaciones, para lo cual se aconseja la intervención de un equipo interdisciplinario. Los antimicrobianos serán indicados cuando se sospeche infección bacteriana respiratoria, sepsis o shock séptico,

Además de disponer de camas de terapia intensiva en los pacientes que lo requieran, cumpliendo estrictamente todas las precauciones estándar y respiratorias con el fin de minimizar el riesgo de infección en los trabajadores de la salud ^(4,5).

Medidas de prevención recomendadas por la OMS ⁽⁵⁾

Las precauciones estándar deben cumplirse con todos pacientes

Las precauciones estándar incluyen higiene de manos y respiratoria; uso del equipo de protección personal (EPP) dependiendo de riesgo; prevención de pinchazos con agujas o heridas punzantes; residuos seguros administración; limpieza ambiental y esterilización de equipamiento para el cuidado del paciente.

Asegurarse de las siguientes medidas de higiene respiratoria:

- . Ofrecer una máscara médica en pacientes sospechosos de infección por 2019- nCoV en aquellos que pueden tolerarlo
- .Cúbrirse la nariz y la boca al toser o estornudar con el codo flexionado (estornudo de etiqueta)
- . Realizar la higiene de las manos después del contacto con secreciones de las vías respiratorias.

Precauciones respiratorias para procedimientos que generan aerosoles.

Procedimientos para sospecha de infección por 2019-nCoV ,son similares a las recomendadas por otros coronavirus.

Algunos procedimientos que generan aerosoles han sido asociado con un mayor riesgo de transmisión de coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) tales como intubación traqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de la intubación y broncoscopia.

Asegurarse de que los trabajadores sanitarios que realizan procedimientos que generan aerosoles cumplan las siguientes indicaciones:

- Usar un respirador para partículas al menos tan protector como un N95 o su equivalente (La presencia de barba puede prevenir un ajuste apropiado del respirador .

- Protección ocular (lentes protectores o careta);
- Bata y guantes limpios, no estériles, manga larga;
- Si las batas no son resistentes a los líquidos, usar un delantal impermeable para procedimientos con alto contenido de líquidos o volúmenes que pueden penetrar el vestido o ropa.

Otras medidas de prevención y recomendaciones para el transporte de muestra pueden ser revisadas en las guías interinas de prevención del 2019-nCoV de la OMS ⁽⁵⁾

Recomendaciones internacionales a los viajeros ⁽⁶⁾

La OPS / OMS no recomienda realizar evaluación en los puntos de entrada con respecto a este evento, ni restricción alguna sobre viajes o comercio.

Recomienda brindar a los viajeros, que lleguen y salgan del país, información que estimule y facilite la búsqueda de atención médica en el caso se presente una enfermedad antes, durante, o después de un viaje internacional.

Promover entre los viajeros que arriban y salen del país, las buenas prácticas para reducir el riesgo general de infecciones respiratorias agudas durante los viajes, tal como observar estornudo de etiqueta y lavado de manos frecuente.

Así mismo recomienda a los viajeros con destino a la ciudad de Wuhan, evitar contacto tanto con personas que presentan enfermedades respiratorias agudas y abstenerse de visitar lugares donde estén presentes animales de granja o salvajes, vivos o muertos.

Motivar a las personas que trabajan en el sector turístico para que se familiaricen con este nuevo virus e insten a los pasajeros que viajan a China a tomar las medidas de prevención.

Revisar juntamente con las instancias del sector público y del sector privado que operan en puntos de entrada, y las instancias del sector salud en cuyas jurisdicciones están ubicados los puntos de entrada, los procedimientos para el manejo de eventos agudos de salud pública, y la disponibilidad de insumos de protección personal.

En Estados Unidos, a partir del 17 de enero de 2020, los viajeros de Wuhan a se les realiza a una evaluación de ingreso para detectar síntomas asociados con el 2019-nCoV, la medida se realiza en tres aeropuertos, que reciben la mayoría de los viajeros de Wuhan, China: San Francisco (SFO), Nueva York (JFK) y los aeropuertos de Los Ángeles (LAX)(24). Otros países, también están estableciendo medidas de vigilancia en sus aeropuertos (24).

Recomendaciones a nivel hospitalario

En base a las lecciones aprendidas en la epidemia de influenza AH1N1 y otras enfermedades de transmisión respiratoria como sarampión y difteria en nuestro país, hacemos las siguientes recomendaciones:

- Convocar al Comité de infecciones de la Institución para la conformación de un grupo o equipo de trabajo (multidisciplinario) sobre el 2019-nCoV, el cual se encargará de implementar las pautas sobre manejo de casos, vigilancia, toma de muestra y diagnóstico según la recomendación de las autoridades sanitarias y de organismos internacionales como la OMS y la OPS.
- En la emergencia ante la presencia de un caso sospechoso, se procederá a aislar el paciente inmediatamente, colocarle mascarillas y cumplir de forma estricta de las precauciones respiratorias, incluyendo el uso apropiado del EPP.
- Notificación inmediata al departamento de epidemiología y a las autoridades sanitarias de la Institución.
- Definir la ruta del paciente al sitio de hospitalización
- Informar y/o sensibilizar a los trabajadores de salud de la Institución acerca del 2019 (nCoV)
- Elaborar material informativo como protocolos de acción para el personal de salud encargado de la atención de los pacientes y material informativo para todos los trabajadores de salud como trípticos y pendones.
- Asignar un número de camas para la hospitalización de pacientes sospechosos.
- Familiarizar a los trabajadores de salud sobre el uso del EPP y de las medidas de precaución respiratoria.
- Elaborar una ficha epidemiológica para los trabajadores de salud que han estado o estén en contacto con pacientes sospechosos con el fin de identificar precozmente los casos de infección ocupacional por el 2019-nCoV.

Recomendaciones de la RDEN y la SVSP a las autoridades sanitarias

- 1- Cumplir las labores de vigilancia epidemiológica recomendadas por las autoridades sanitarias internacionales como la OPS y la OMS
- 2- Dotar a los hospitales de los insumos necesarios (EPP y otros) para la atención de posibles casos
- 3- Dado el intenso intercambio comercial de Venezuela con China , es recomendable establecer medidas de vigilancia en los aeropuertos y puertos en ciudadanos que provengan de China o de países afectados por la enfermedad.
- 4- Informar y sensibilizar a los profesionales de la salud acerca del 2029-nCoV.
- 5- Trabajar en conjunto con las Instituciones académicas de Venezuela como la Academia Nacional de Medicina (ANM), Sociedades científicas como la RSCMV, Sociedad Venezolana de Infectología, Sociedad venezolana de Torax , Sociedad Venezolana de Salud Pública , Terapia intensiva y otras sociedades, así como con organizaciones de la sociedad civil.
- 6- Elaborar protocolos de atención y manejo de casos sospechosos y seguimiento de los contactos.
- 7- Informar y comunicar a la opinión pública de forma oportuna y transparente sobre número de casos, así como de las complicaciones.

Agradecimientos: Al Dr. Manuel Enrique Figuera Esparza y al Licenciado César Alfredo Cuadra Sánchez ,por habernos facilitado material de apoyo.

Nota: Declaramos no tener conflicto de interés en esta publicación.

Referencias

1. WHO. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news 5 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
2. ECDC. Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China 17 January 2020. Consultado el 20 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk%20assessment%20-%20pneumonia%20Wuhan%20China%2017%20Jan%202020.pdf>

3. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Enero de 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance 12 January 2020. Consultado el 22 de enero de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2
5. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance January 2020 [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
6. OPS. Actualización Epidemiológica - Nuevo coronavirus (nCoV) - 20 de enero de 2020. Consultado el 22 de enero de 2020. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51355-20-de-enero-de-2020-nuevo-coronavirus-ncov-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=en
7. WHO. Novel Coronavirus – Republic of Korea (ex-China) .21 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/>
8. WHO. Novel Coronavirus – Japan (ex-China), 17 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/17-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/en/>
9. WHO. Novel Coronavirus – Japan (ex-China). 16 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/16-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/en/>
10. WHO. Novel Coronavirus – Thailand (ex-China). 14 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand-ex-china/en/>
11. CDC. First Travel-related Case of 2019 Novel Coronavirus Detected in United States. 21 de enero de 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html>
12. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019 Mar 2;11(3):210. doi: 10.3390/v11030210. PMID: 30832341; PMCID: PMC6466186.
13. Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses*. 2019 Feb 20;11(2):174. doi: 10.3390/v11020174. PMID: 30791586; PMCID: PMC6409556.
14. Wei Ji, Wei Wang, Xiaofang Zhao, Junjie Zai, Xingguang Li. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. 22 January 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>

15. El tiempo. Ya hay 17 muertos por coronavirus de China, con 444 casos confirmados. Consultado el 22 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.eltiempo.com/mundo/asia/ya-hay-17-muertos-por-coronavirus-de-china-454172>

16. Xiaodong Wang New coronavirus cases rise to 571 in Chinese mainland .China Daily.23 de enero de 2020.Consultado el 23 de enero de 2020. Disponible en: <https://global.chinadaily.com.cn/a/202001/23/WS5e28b8a0a310128217272dca.html>

17.Diario el mundo de España. El coronavirus de Wuhan suma ya seis muertos: China confirma el contagio entre humanos. 21 de enero de 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. .Disponible en: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2020/01/21/5e265dd5fdddffc0088b45e4.html>

18. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res.* 2015 Aug 3;206:120-33. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.025. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25736566; PMCID: PMC4476908.

19. Rousset S, Moscovici O, Lebon P, Barbet JP, Helardot P, Macé B et al. Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. *Pediatrics.* 1984 Feb; 73(2):218-24.

20. Dawson P, Malik MR, Parvez F, Morse SS. What Have We Learned About Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence in Humans? A Systematic Literature Review. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019 Mar;19(3):174-192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30676269; PMCID: PMC6396572.

21.WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1 .21 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>

22. Yu Chen, Deyin Guo and Quianyun Liu. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis .Enero de 2020. *Journal of Medical Virology.* DOI:10.1002/jmv.25681.

23. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology J.* 2019 May 27;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.

24. CDC. Public Health Screening to Begin at 3 U.S. Airports for 2019 Novel Coronavirus (“2019-nCoV”). Consultado El 21 de enero de 2020.Disponible en:<https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0117-coronavirus-screening.html>